

## FARMAKOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

# Terapia nadciśnienia tętniczego — kiedy warto wybrać kandesartan?

Treatment of hypertension — when should we consider candesartan?

Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1, 2</sup>, Iwona Gorczyca-Michta<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinika Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach<sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

## STRESZCZENIE

Kandesartan to silny selektywny antagonistą receptorów AT1 dla angiotensyny II, skuteczny w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Jest podawany w formie doustnej w postaci proleku — cileksetylu kandesartanu. W badaniu CHARM wykazano korzystny wpływ kandesartanu na ograniczenie chorobowości i śmiertelności u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Lek ten obniża ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób ze stanem przednadciśnieniowym. Ryzyko działań niepożądanych podczas terapii kandesartanem jest niewielkie, porównywalne z placebo, i nie wzrasta ze zwiększeniem dawki. Terapia skojarzona z hydrochlorotiazylem lub amlodypiną wywołuje silniejszy efekt hipotensyjny niż monoterapia kandesartanem. Kandesartan ze swoją skutecznością i dobrą tolerancją leczenia stanowi dobrą alternatywę w terapii szerokiej rzeszy chorych z nadciśnieniem tętniczym.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (6), 301–308***Słowa kluczowe:** kandesartan, terapia hipotensyjna

## ABSTRACT

Candesartan is a potent and selective angiotensin II type 1 receptor blocker used for treatment of hypertension. It is administered orally as the prodrug — candesartan cilexetil. Results from the CHARM study demonstrated the reduction of morbidity and mortality during candesartan therapy in patients with congestive heart failure. Candesartan significantly reduces the risk of hypertension in the pre-hypertension state. Adverse events during treatment with candesartan cilexetil occur at a similar low incidence as with placebo and no dose-dependent events or adverse metabolic effects have been noted. Combined treatment with candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide or amlodipine provides an enhanced BP-lowering effect. Candesartan cilexetil appears to offer an effective and well-tolerated alternative to other established agents in the treatment of a wide range of hypertensive patients.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (6), 301–308***Key words:** candesartan, hypotensive therapy

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon  
Klinika Kardiologii  
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii  
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce  
e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

## WPROWADZENIE

Antagoniści receptora  $AT_1$  ([ARB, *angiotensin receptor blocker*], sartany) to jedna z pięciu równoważnych, obok diuretyków, beta-adrenolityków, antagonistów wapnia i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), klas leków hipotensyjnych nadających się do rozpoczynania i kontynuacji leczenia nadciśnienia tętniczego — zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej [1,2]. Największe dostępne analizy, co podkreśla się w aktualnych europejskich wytycznych dotyczących leczenia nadciśnieniem tętniczym, nie wykazują istotnych klinicznie różnic między wymienionymi wyżej klasami leków [1]. Hipotez zakładających gorsze działanie sartanów w zapobieganiu zawałom serca nie potwierdzono w badaniu ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*), w którym bezpośrednio porównano wyniki leczenia inhibitorem ACE — ramiprilem i ARB — telmisartanem. W badaniu ONTARGET dowiedziono, że telmisartan nie był statystycznie gorszy niż ramipril w zapobieganiu poważnym incydentom sercowym, udarom mózgu i zgonom z dowolnej przyczyny [3]. Nie potwierdzono również sugestii dotyczących zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów związanego ze stosowaniem sartanów. Leki z tej grupy mają zatem szerokie wskazania w terapii nadciśnienia niepowikłanego oraz z towarzyszącą niewydolnością serca, migotaniem przedsionków, niewydolnością nerek, cukrzycą, zespołem metabolicznym czy po przebytym zawał serca. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) sartany to grupa leków, która przy indywidualizacji terapii hipotensyjnej powinna być szczególnie preferowana u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory, współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy), po przebytym udarze, z astmą oskrzelową, dną moczanową, zaburzeniami potencji, a także w niemałej grupie chorych nietolerujących inhibitorów ACE. Wśród dobrze znanych dodatkowych właściwości ARB należy wymienić ich szczególną skuteczność w zmniejszaniu białkomoczu, poprawie klinicznych wyników leczenia przewlekłej niewydolności serca oraz korzystne działanie na funkcje poznawcze. **Metaanaliza Marpillat i wsp. [4], której wyniki ukazały się w tym roku, dowiodła, że u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym jedynie sartany (i to aż o 40%) zmniejszają ryzyko rozwoju zaburzeń poznawczych.**

Sartany to niejednorodna grupa leków nie tylko pod względem struktury chemicznej; różnią się także niektó-

rymi właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. **Kandesartan jest jednym z antagonistów receptora  $AT_1$  dla angiotensyny II, którego skuteczne działanie hipotensyjne umożliwia szerokie zastosowanie leku w terapii nadciśnienia tętniczego.** Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne kandesartanu sprawiają, że w wybranych grupach chorych jego zastosowanie jest szczególnie uzasadnione, a korzyści wynikające z terapii tym lekiem znajdują potwierdzenie w wynikach badań klinicznych.

## CHARAKTERYSTYKA FARMAKOKINETYCZNA I FARMAKODYNAMICZNA

Kandesartan jest aktywnym metabolitem selektywnie blokującym receptory  $AT_1$  dla angiotensyny II powstałym podczas wchłaniania cyleksetylu kandesartanu. Stosowanie substancji w postaci proleku to konieczność ze względu na niedostateczne wchłanianie kandesartanu z przewodu pokarmowego [5]. Właściwości farmakokinetyczne kandesartanu na tle innych przedstawicieli antagonistów receptora  $AT_1$  dla angiotensyny II przedstawiono w tabeli 1 [6].

Czas działania kandesartanu jest dłuższy niż wskazywałby na to jego okres półtrwania ( $T_{1/2} = 9$  h). Silnie wiąże się z receptorami  $AT_1$  oraz charakteryzuje się najwyższą w grupie sartanów proporcją frakcji silnie związanej z receptorami do frakcji słabo związanej z receptorami (95% v. 5%) (losartan — 0% v. 100%, walsartan — 50% v. 50%, telmisartan — 70% v. 30%) [7]. Kandesartan, oprócz wysokiego powinowactwa do receptorów  $AT_1$ , nie wykazuje działania antagonistycznego w stosunku do receptorów  $AT_2$ , a nawet może indukować wzrost ich liczby, prowadząc nie tylko do obniżenia ciśnienia tętniczego, ale również do ograniczenia proliferacji komórek i zahamowania przerostu błony mięśniowej naczyń [8]. Kandesartan działa hipotensyjnie poprzez blokadę receptorów  $AT_1$ , wywołując wazodylatację na skutek zahamowania wazokonstrykcji, zmniejszenia zużycia tlenu azotu oraz nasilenia diurezy i natriurezy [9].

## KANDESARTAN W TERAPII HIPOTENSYJNEJ U OSÓB BEZ SCHORZEŃ WSPÓLISTNIEJĄCYCH

W terapii hipotensyjnej kandesartan może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Dawkowany raz na dobę skutecznie obniża ciśnienie skurczowe i rozkurczowe. W licznych badaniach wykazano dużą skuteczność monoterapii kandesartanem. W porównaniu z enalaprem (w dawce dobowej 10–20 mg), który

**Tabela 1. Właściwości farmakokinetyczne kandesartanu (na podstawie [6])**

	Kandesartan	Losartan	Walsartan	Telmisartan
Interakcje z żywnością	Nie	Tak	Nie	Tak
Interakcje z lekami	Amifostyna Sole litu Rituksimab	Amifostyna Sole litu Rituksimab Flukonazol Nikardipina	Amifostyna Sole litu	Amifostyna Sole litu Rituksimab Digoksyna
Dawkowanie przy współistniejącym uszkodzeniu wątroby	Zmniejszona dawka	Zmniejszona dawka	Bez zmian	Bez zmian
Dawkowanie przy współistniejącej chorobie nerek	Bez zmian	Bez zmian	Bez zmian	Bez zmian
PPAR- $\gamma$	Tak	Tak	Nie	Tak
Czas połowicznej eliminacji [min]	120	30	17	25
P 450 — metabolizm	Nieistotny	CYP 2c9 i 3a4	Nieznany	Nie
Wiązanie z białkami osocza	99%	Wysokie	95%	99,5%
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy [h]	3–4	3–4	2–4	0,5–1
Wydalenie	Z moczem (26%)	Z moczem (10%)	Z kałem (83%)	Z kałem (97%)
Czas do osiągnięcia efektu hipotensyjnego [tyg.]	2–4	3–6	4	4

PPAR- $\gamma$  — receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów  $\gamma$ 

obniżał ciśnienie tętnicze o 14/10 mm Hg, kandesartan (w dobowej dawce 4–8 mg) obniżał ciśnienie tętnicze o 13/10 mm Hg, natomiast 24 godziny po przyjęciu leku silniejszy efekt hipotensyjny utrzymywał się w grupie chorych leczonych kandesartanem niż u leczonych enalapremem (8/4 mm Hg *v.* 5/6 mm Hg) [10]. Kandesartan stosowany w większej dobowej dawce, wynoszącej 8–16 mg, zapewniał najwyższy odsetek osiągniętych docelowych wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z terapią enalapremem w dawce 10–20 mg lub hydrochlorotiazylem w dawce 12,5–25 mg, odpowiednio, 60% w porównaniu z 51% w porównaniu z 43% [11]. Eguchi i wsp. [12] porównali efekt hipotensyjny kandesartanu z działaniem silniejszego niż enalapril inhibitora ACE — lisinoprilu, wykazując podobne działanie hipotensyjne. Jednak kandesartan istotnie lepiej niż lisinopril zmniejszał poranny wzrost ciśnienia tętniczego.

W licznych badaniach *head-to-head* porównano działanie hipotensyjne kandesartanu z działaniem innych sartanów. Bezpośrednie porównanie stosowania losartanu w dawce 50 mg oraz kandesartanu w dawce 16 mg, w trakcie 8-tygodniowego leczenia, wykazało, że kandesartan skuteczniej obniżał ciśnienie rozkurczowe [13]. W porównaniu z innymi sartanami kandesartan cechuje się długim czasem działania. Lacourcière i wsp. [14] udowodnili, że 36 godzin po przyjęciu ostatniej dawki u chorych leczonych 16 mg kandesartanu występował istotny efekt hi-

potensyjny, w porównaniu z grupą chorych leczonych za pomocą 100 mg losartanu. Przewagę kandesartanu nad losartanem wykazano, stosując także mniejsze dawki leków. U chorych leczonych kandesartanem w dobowej dawce 8 mg uzyskano większą redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego niż u chorych leczonych losartanem w dobowej dawce 50 mg. Ponadto w grupie przyjmującej kandesartan obniżenie ciśnienia tętniczego utrzymywało się w 12. i 24. godzinie po podaniu leku [15].

**Skuteczność kandesartanu w terapii skojarzonej wykazano w badaniu ACTION w grupie 6460 chorych z trudno poddającym się kontroli nadciśnieniem tętniczym. Największą redukcję ciśnienia tętniczego odnotowano u chorych, u których kandesartan dołączono do diuretyku w porównaniu z chorymi leczonymi wyjściowo lekiem z innej grupy.** W terapii skojarzonej diuretykiem i kandesartanem obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym wynosiła 17,8/11,3 mm Hg, a u chorych z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym 17,4/5,1 mm Hg [16]. W badaniu tym wykazano także istotną redukcję ciśnienia tętniczego po dołączeniu kandesartanu u chorych leczonych za pomocą antagonistów wapnia: o 16,6/11,2 mm Hg u chorych ze skurczowo-rozkurczowym nadciśnieniem tętniczym, oraz o 15,6/3,6 mm Hg u chorych z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym [16].

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

### I CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Jedną z najobszerniejszych metaanaliz dotyczących zastosowania ARB u 89 000 chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, bez niewydolności serca, było opracowanie Al Khalafa obejmujące 37 badań [17]. Analiza danych z badania CHARM, obejmującego chorych z niewydolnością serca, wykazała, że stosowanie kandesartanu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnym zmniejszeniem liczby zgonów sercowo-naczyniowych (względne obniżenie ryzyka [RRR, *relative risk reductions*] 11%) oraz zawałów serca niezakończonych zgonem (RRR 23%) [18]. Korzyści obserwowano już po 4 miesiącach leczenia i utrzymywały się one przez cały czas trwania badania tj. przez 3 lata. Kandesartan cechuje udowodniona skuteczność w redukcji częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności u chorych przewlekle dializowanych [19]. W randomizowanym badaniu Takahashi i wsp. [19] wykazali, że w grupie chorych otrzymujących kandesartan incydenty sercowo-naczyniowe występowały u 16,3% chorych, a w grupie chorych otrzymujących placebo u 45,9% badanych ( $p < 0,001$ ).

Kandesartan jest lekiem o udowodnionej skuteczności u osób, u których choroba niedokrwienna serca współistnieje z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku, dotyczącymi postępowania u chorych ze stabilną dławicą piersiową, stosowanie sartanów (lub inhibitorów ACE) jest zalecane w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u chorych ze stabilną dławicą piersiową i współistniejącymi wyżej wymienionymi schorzeniami (I klasa zaleceń, poziom wiarygodności dowodów A) [20]. Zastosowanie ARB może również stanowić alternatywę u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową, jeżeli występują wskazania do stosowania inhibitorów ACE, ale takie leczenie nie jest tolerowane [20].

### NADCIŚNIENIE TĘTNICZE I NIWYDOLNOŚĆ SERCA

Największym badaniem z zastosowaniem kandesartanu u chorych z niewydolnością serca było badanie CHARM (*Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*). Włączono do niego 7599 chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Badanie składało się z trzech grup. W CHARM-Added uczestniczyło 2548 chorych z niewydolnością serca leczonych

inhibitorem ACE. Chorych poddano randomizacji do grupy otrzymującej łącznie z inhibitorem ACE kandesartan w docelowej dawce 32 mg lub placebo. W trakcie trwającego 41 miesięcy badania zaobserwowano, że terapia kandesartanem wiązała się z 16-procentową redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 17-procentową redukcją liczby hospitalizacji z powodu dekomensacji układu krążenia [21]. Do badania CHARM-Alternative włączono 2028 chorych z niewydolnością serca, nietolerujących inhibitorów ACE, których — podobnie jak w CHARM-Added — poddano randomizacji do grupy otrzymującej kandesartan lub placebo. Pierwotny punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy, hospitalizacja z powodu niewydolności serca) wystąpił u 40% chorych otrzymujących placebo i u 33% chorych leczonych kandesartanem ( $p = 0,0004$ ). Ponadto kandesartan okazał się lekiem bezpiecznym u chorych, u których stosowanie inhibitorów ACE było przeciwwskazane ze względu na niewydolność nerek [22]. Nie wykazano redukcji częstości występowania pierwotnego punktu końcowego wskutek terapii kandesartanem u chorych z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory. W badaniu CHARM-Preserved zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowały u 24,3% chorych otrzymujących placebo oraz u 22% chorych leczonych kandesartanem ( $p = 0,118$ ) [23]. W łącznej analizie danych z trzech wymienionych grup badania (CHARM-Overall) wykazano istotne zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych leczonych kandesartanem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Natomiast w analizie dotyczącej śmiertelności z jakichkolwiek przyczyn (23% chorych z grupy otrzymującej kandesartan i 25% chorych z grupy przyjmującej placebo;  $p = 0,055$ ) uzyskano wynik na granicy istotności statystycznej, co według autorów badania wynika z włączenia do analizy chorych z zachowaną funkcją skurczową lewej komory [24]. W badaniu STRECH (*Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure*) oceniano wpływ terapii kandesartanem na tolerancję wysiłku fizycznego. W grupie 844 chorych z niewydolnością serca obserwowano istotne wydłużenie czasu trwania wysiłku fizycznego (ocenianego za pomocą cykloergometru) u chorych otrzymujących kandesartan w dawce 16 mg w porównaniu z chorymi z grupy przyjmującej placebo. Zmianę stopnia zaawansowania objawów niewydolności serca, według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA),



na niższy w porównaniu z wyjściowym odnotowano u 19,2% chorych otrzymujących kandesartan w dawce 4 mg, u 20,3% chorych leczonych 8 mg kandesartanu oraz u 16,9% chorych otrzymujących kandesartan w dawce 16 mg [25]. Nie obserwowano zatem zależności poprawy wydolności fizycznej od dawki kandesartanu, natomiast we wszystkich grupach chorych leczonych kandesartanem odsetek chorych zmieniających korzystnie stopień w klasyfikacji NYHA w stosunku do wyjściowego był wyższy niż w grupie otrzymującej placebo (13,9%).

### KANDESARTAN A PRZEROST MIĘŚNIA LEWEJ KOMORY

Antagoniści receptora angiotensyny skutecznie zapobiegają przerostowi błony mięśniowej naczyń i lewej komory, niezależnie od działania hipotensyjnego. Wynika to ze stymulacji przez sartany receptorów  $AT_2$ , które korzystnie wpływają na przebudowę ściany naczyniowej oraz z blokady receptorów  $AT_1$  prowadzącej do hamowania proliferacji mięśni gładkich w ścianie naczyń. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu CATCH (*Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy*), do którego włączono 239 chorych z przerostem mięśnia lewej komory, wykazano zmniejszenie masy lewej komory o 15 g/m<sup>2</sup> u chorych leczonych kandesartanem i o 13,1 g/m<sup>2</sup> u chorych otrzymujących enalapril (lub enalapril z hydrochlorotiazylem). Odsetek osób, u których uzyskano normalizację masy lewej komory, był wyższy u chorych leczonych kandesartanem (36,9% v. 28,6%) [26]. W badaniu VIPE, w którym terapia hipotensyjna u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem mięśnia lewej komory była oparta na kandesartanie (8/16 mg), połączonym z niewielką dawką hydrochlorotiazidu (12,5 mg), po 6 miesiącach leczenia stwierdzono redukcję wskaźnik masy lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) o 17 g/m<sup>2</sup>, uzyskując docelową masę lewej komory (tj. LVMI < 134 g/m<sup>2</sup> u mężczyzn i < 110 g/m<sup>2</sup> u kobiet) u 28% pacjentów [27].

### KANDESARTAN A UDAR MÓZGU

#### I RYZYKO UPOŚLEDZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH

Protektoryny wpływ sartanów na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) wynika ze zwiększenia stężenia wolnej angiotensyny II, bez współistniejącego wzrostu stężenia bradykininy, która w stanie niedokrwienia zwiększa obszar niedokrwienno i nasila obrzęk neuronów. **Sartany, poprzez działanie aktywizujące receptor  $AT_2$ , a zwłaszcza receptor  $AT_4$  zlokalizowany w tkance mózgowej, zapobiegają wystąpieniu udaru mózgu, a według hipotezy**

**Fourniera — również rozwojowi upośledzenia zdolności poznawczych w przebiegu nadciśnienia tętniczego [28, 29].** Receptory  $AT_4$  odgrywają szczególną rolę w procesach uczenia i zapamiętywania; wykazują nie tylko duże powinowactwo do angiotensyny IV, ale także współdziałają ze związkiem GLUT-4, który ułatwia wnikanie glukozy do wnętrza komórek. Szczególnie dużą gęstość receptorów  $AT_4$  wykazano w korze mózgowej, hipokampie i jądrze migdałowatym [29]. U szczurów otrzymujących kandesartan zaciśnięcie tętnicy szyjnej wywoływało mniejszy stres oksydacyjny i hipoperfuzję mózgową, zmniejszenie peroksydacji lipidów, normalizację stężenia glutationu i wzrost stężenia kwasu askorbinowego. Takiej korzystnej adaptacji do niedokrwienia nie obserwowano w grupie kontrolnej, która nie otrzymywała kandesartanu [30]. W eksperymencie Faure i wsp. [31] dłuższe podawanie kandesartanu zmniejszało w sposób znamieny statystycznie wielkość ogniska niedokrwienia w mózgu, deficyt neurologiczny i śmiertelność badanych zwierząt. Ten korzystny efekt tego leku był znoszony przez podanie antagonisty receptorów  $AT_2$  i  $AT_4$ . Terapia kandesartanem ograniczała uszkodzenie mózgu wywołane stresem oksydacyjnym i niedokrwieniem po zaciśnięciu tętnicy środkowej mózgu w badaniu Liu i wsp. [32]. Rozmiar ogniska zawału w mózgu był w tym badaniu istotnie mniejszy niż u zwierząt niepoddanych protekcji kandesartanem. Kandesartan zwiększał również aktywność mRNA syntetazy tlenu azotu w tętnicy środkowej mózgu.

**W badaniu SCOPE (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), do którego włączono 4964 chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku 70–89 lat, porównano efekt hipotensyjny kandesartanu i innych leków hipotensyjnych.** Po 4 latach obserwacji obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie leczonej kandesartanem wynosiło 21,7/10,8 mm Hg, a w grupie chorych leczonych innymi lekami hipotensyjnymi — 18,5/9,2 mm Hg. **W grupie osób otrzymujących kandesartan wykazano istotną 28-procentową ( $p = 0,04$ ) redukcję liczby udarów mózgu niezakończonych zgonem oraz 24-procentową ( $p = 0,056$ ) redukcję liczby wszystkich udarów mózgu. U chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym leczenie kandesartanem wiązało się z 42-procentowym obniżeniem ryzyka udaru mózgu [33].** Niezwykle interesujących danych dostarczyło badanie ACCESS (*Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors*) — prospektywna, wieloośrodkowa, randomizowana, kontrolowana placebo próba z zastosowaniem 4–16 mg kandesartanu w leczeniu udaru mózgu w jego wczesnej fazie.

Ze względu na ryzyko związane z hipotonią i wtórne uszkodzenie niedokrwionych obszarów mózgu takiej terapii uprzednio nie zastosowano. Początkową dawkę 4 mg kandesartanu zwiększano stopniowo, jeżeli wartości ciśnienia przekraczały 160/100 mm Hg. Już od 1. doby udaru zanotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie liczby incydentów naczyniowych na korzyść stosowania kandesartanu. Chociaż konieczne są dalsze badania potwierdzające wskazania do rutynowego stosowania sartanów we wczesnej fazie niedokrwienia OUN, to wyniki badania sugerują, że podanie kandesartanu w takiej sytuacji jest bezpieczne i korzystne [34].

### KANDESARTAN A CUKRZYCA

**W omawianym wyżej badaniu SCOPE obserwowano również tendencję do mniejszej częstości występowania nowych przypadków cukrzycy w grupie leczonej kandesartanem. Częstość występowania cukrzycy u chorych leczonych kandesartanem była o 20% mniejsza niż u chorych przyjmujących inne leki hipotensyjne [33].** Podobnie w badaniu ALPINE (*Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation*) cukrzycę *de novo* stwierdzono u 1 ze 195 chorych leczonych kandesartanem (w monoterapii lub skojarzeniu z felodipiną) i u 8 ze 188 chorych, u których stosowano hydrochlorotiazyd (w monoterapii lub skojarzeniu z atenololem) [35]. W populacji chorych z niewydolnością serca objętych badaniem CHARM w trakcie obserwacji (trwającej 2–4 lata) nowo rozpoznaną cukrzycę stwierdzono u 6% badanych leczonych kandesartanem i u 7,4% chorych z grupy przyjmującej placebo ( $p = 0,020$ ) [24].

### KANDESARTAN A BÓLE GŁOWY

**Zaobserwowano, że u chorych leczonych kandesartanem liczba osób zgłaszających bóle głowy jest mniejsza niż wśród chorych nieotrzymujących żadnych leków hipotensyjnych lub przyjmujących leki z innych grup.** Możliwe, że wiąże się to z działaniem mechanizmów innych niż tylko hipotensyjne, takich jak poprawa krążenia mózgowego czy obniżenie stężeń dopaminy i aktywnych metabolitów serotoniny [9]. **Dysponujemy wynikami randomizowanego, kontrolowanego placebo badania Tronvika i wsp. [36] u chorych zgłaszających 2–6 napadów migreny miesięcznie. U pacjentów, którym podawano 16 mg kandesartanu na dobę, wykazano zmniejszenie liczby dni w ciągu miesiąca z bólem głowy i z migrenowym bólem głowy, liczbę godzin bólu głowy i godzin z migrenowym bólem głowy oraz mniejszy**

**stopień upośledzenia codziennej aktywności z powodu migreny [36].**

### KANDESARTAN W STANIE PRZEDNADCIŚNIENIOWYM

Stan przednadcisnieniowy wyodrębniono i zdefiniowano w amerykańskim dokumencie *Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC) jako wartości ciśnienia tętniczego między 130/85 mm Hg a 139/89 mm Hg [37]. Niezależnie od dyskusyjnego nazwania stanem przednadcisnieniowym wysokich prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, jak określa ten przedział wartości Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*), jego występowanie może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego. W grupie chorych z ciśnieniem tętniczym między 130/85 mm Hg a 139/89 mm Hg zastosowano trwającą 2 lata terapię kandesartanem w dawce 16 mg/dobę. Po 2 latach badania wystąpienie nadciśnienia tętniczego odnotowano u 13,6% pacjentów leczonych kandesartanem i u 40,4% otrzymujących placebo ( $p < 0,001$ ), a po 2 latach od zaprzestania terapii — odpowiednio u 53,2% i 63% ( $p = 0,007$ ). Tolerancja leczenia i częstość działań niepożądanych były porównywalne w obu grupach [38].

### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Kandesartan jest lekiem dobrze tolerowanym; działania niepożądane występują z częstością podobną do notowanej u osób otrzymujących placebo i mogą to być: zmęczenie, nudności, bóle głowy, kaszel, bóle w klatce piersiowej, bóle brzucha, biegunka, wymioty, obrzęki obwodowe i albuminuria. W przeciwieństwie do inhibitorów ACE kandesartan nie wpływa na stężenie bradykininy, co zmniejsza częstość takich działań niepożądanych, jak kaszel czy obrzęk naczynioruchowy. Podczas leczenia mogą wystąpić wzrost stężeń mocznika i kreatyniny oraz enzymów wątrobowych w surowicy krwi, a także nieznaczne zmniejszenie wartości hematokrytu i hemoglobiny. Do bezwzględnych przeciwwskazań do podania leku zalicza się ciążę i okres karmienia piersią, ciężką niewydolność wątroby i cholestazę. U chorych z niewydolnością nerek należy monitorować stężenie kreatyniny, wielkość przesączania kłębuszkowego i jonomogram.

### PODSUMOWANIE

**Kandesartan jest lekiem hipotensyjnym, którego skuteczność w monoterapii i terapii skojarzonej wyka-**

**zано w wielu badaniach klinicznych. Lek działa korzystnie u chorych z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym również niepoddającym się dotychczasowej terapii. Szczególne korzyści z terapii hipotensyjnej kandesartanem odnoszą chorzy z nadciśnieniem niepowikłanym, a także nadciśnieniem powikłanym przerostem mięśnia lewej komory, niewydolnością serca z upośledzoną funkcją skurczową, cukrzycą, zagrożeni udarem mózgu oraz pacjenci w podeszłym wieku. Zasadne wydaje się zastosowanie kandesartanu u osób z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącymi migrenowymi i niemigrenowymi bólami głowy.**

## PIŚMIENICTWO

- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zalecenia postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś. Tętn.* 2011; 15: 55–82.
- ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
- Marpillat L.N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. i wsp. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1073–1082.
- Mendis B., Page S.R. Candesartan: widening indications for this angiotensin II receptor blocker? *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 12: 1995–2007.
- Cernes R., Mashavi M., Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 749–759.
- Vauquelin G., Fierens F., Van Liefde I. Long-lasting angiotensin type 1 receptor binding and protection by candesartan: comparison with other biphenyl-tetrazole sartans. *J. Hypertens. Suppl.* 2006; 24: S23–S30.
- Carey R.M., Wang Z.Q., Siragy H.M. Update: role of the angiotensin type-2 (AT<sub>2</sub>) receptor in blood pressure regulation. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2: 198–201.
- Szczepaniak-Chicheł L. Kandesartan. W: Szczepaniak-Chicheł L., Tykarski A. (red.). Biblioteka czasopisma Nadciśnienie Tętnicze. Via Medica, Gdańsk 2009: 1–56.
- Zanchetti A., Omboni S. Comparison of candesartan versus enalapril in essential hypertension. Italian Candesartan Study Group. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 129–134.
- Malmqvist K., Kahan T., Dahl M. Angiotensin II type 1 (AT<sub>1</sub>) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 504–511.
- Eguchi K., Kario K., Shimada K. Comparison of candesartan with lisinopril on ambulatory blood pressure and morning surge in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 621–624.
- Andersson O.K., Neldam S. A comparison of the antihypertensive effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11 (supl. 2): S63–S64.
- Lacourcière Y., Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 1181–1187.
- Baguet J.P., Nisse-Durgeat S., Mouret S. i wsp. A placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of candesartan cilexetil, 8 mg, and losartan, 50 mg, as monotherapy in patients with essential hypertension, using 36-h ambulatory blood pressure monitoring. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 391–398.
- Weir M.R., Weber M.A., Neutel J.M. i wsp. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. ACTION Study Investigators. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 567–572.
- Al Khalaf M.M., Thalib L., Doi S.A. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2009; 9: 29–43.
- Demers C., McMurray J.J., Swedberg K. i wsp. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. *JAMA* 2005; 294: 1794–1798.
- Takahashi A., Takase H., Toriyama T. i wsp. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis — a randomized study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 2507–2512.
- Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. i wsp. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003.
- McMurray J.J., Ostergren J., Swedberg K. i wsp.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
- Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. i wsp.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776.
- Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.
- Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
- Riegger G.A., Bouzo H., Petr P. i wsp. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 2224–2230.
- Cuspidi C., Muesan M.L., Valagussa L. i wsp.; CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2293–2300.
- Barrios V., Escobar C., Calderón A. i wsp. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan-based regimen in clinical practice. The VIPE study. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006; 7: 236–242.
- Fournier A., Messerli F.H., Achard J.M., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1343–1347.
- Gluszek J., Wolska-Bulach A. Czy sartany zmniejszają ryzyko rozwoju upośledzenia zdolności poznawczych w przebiegu nadciśnienia tętniczego? *Nadciś. Tętn.* 2013; 17: 203–211.
- Ozacmak V.H., Sayan H., Cetin A., Akyildiz-Igdem A. AT<sub>1</sub> receptor blocker candesartan-induced attenuation of brain injury of rats subjected to chronic cerebral hypoperfusion. *Neurochem. Res.* 2007; 32: 1314–1321.
- Faure S., Bureau A., Oudart N. i wsp. Protective effect of candesartan in experimental ischemic stroke in the rat mediated by AT<sub>2</sub> and AT<sub>4</sub> receptors. *J. Hypertens.* 2008; 26: 2008–2015.

32. Liu H., Kitazato K.T., Uno M. i wsp. Protective mechanisms of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan against cerebral ischemia: in-vivo and in-vitro studies. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1435–1445.
33. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D. i wsp. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *JACC* 2004; 44: 1175–1180.
34. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.
35. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. i wsp. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J. Hypertens.* 2003; 21: 1563–1574.
36. Tronvik E., Stovner L.J., Helde G. i wsp. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65–69.
37. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure The JNC VII report. *JAMA* 2003; 289: 2566–2572.
38. Juliusz S., Nesbitt S.D., Egan B.M. i wsp. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY). *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1685–1697.